

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990481 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.06.28(22) Дата подачи заявки
2017.08.14(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ ОБРАТНЫХ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ГИСТАМИНА-3, ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРА NMDA

(31) 201641028165

(32) 2016.08.18

(33) IN

(86) PCT/IB2017/054939

(87) WO 2018/033848 2018.02.22

(71) Заявитель:

СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

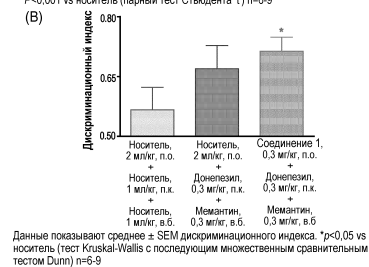
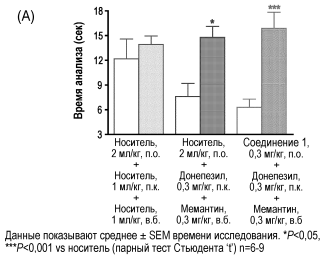
(72) Изобретатель:

Нироджи Рамакришна, Схинде Анил
Карбхари, Мохаммед Абдул Рашид,
Джаяраджан Прадип, Бхирапунени
Гопинадх, Джасти Венкатесварлу (IN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA. Кроме того, настоящее изобретение относится к обратному агонисту рецептора гистамина-3 (H_{3R}) или его фармацевтически приемлемой соли (солям) в комбинации или в качестве дополнительного средства к ингибитору ацетилхолинэстеразы и антагонисту рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) и к их применению для лечения когнитивных расстройств. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей указанную комбинацию.



A1

201990481

201990481

A1

**ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ ОБРАТНЫХ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ГИСТАМИНА-3,
ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРА NMDA****Область техники, к которой относится изобретение**

Настоящее изобретение относится к обратным агонистам рецептора гистамина-3 (H_3R) или к его фармацевтически приемлемой (ым) соли (ям) в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (AChEI) или антагонистом рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) или в качестве дополнительного к ним средства. Настоящее изобретение также относится к применению комбинации и фармацевтической композиции, содержащей указанную комбинацию, для лечения когнитивных расстройств.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Болезнь Альцгеймера (AD) является наиболее распространенной причиной деменции во всем мире. Экспоненциальный рост числа случаев AD в прошлом и прогноз на ближайшие несколько десятилетий приведет к острому напряжению в социальной системе и системе здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. AD также накладывает огромное эмоциональное и финансовое бремя на семью пациента и общество.

Текущий список одобренных препаратов для улучшения когнитивной функции при AD невелик и исторически был сфокусирован на ингибиторах ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин и галантамин). Действие этих препаратов направлено на ингибирование гидролиза ацетилхолина (ACh) в ацетат и холин путем нацеливания на фермент ацетилхолинэстеразу (AChE). Повышение уровня ACh в синапсе может стимулировать холинергические рецепторы и стимулировать функцию памяти. Хотя ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChEI) могут временно задерживать прогресс когнитивного снижения при AD, их эффекты являются незначительными. ACh присутствует как в центральной, так и в периферической нервной системе, и AChEI вызывает ряд нежелательных побочных эффектов, таких как желудочно-кишечные расстройства, брадикардия и повышенное слюноотделение, которые связаны с действием на периферические мускариновые

холинергические рецепторы (*Expert Opinion on Drug Safety*, 3, 2004, 425-440). Ограниченное применение лекарственных препаратов класса ингибиторов АСhЕ связано с их плохой переносимостью, их эффективность не продолжительная и для них требуется постоянное титрование дозы по мере прогресса заболевания (*Cochrane Database Systematic Reviews*, 2006, CD005593), что приводит к существенному нарушению пациентом режима лечения. Частота и тяжесть этих побочных эффектов возрастает при увеличении дозы и, как правило, они более выражены в начале лечения или после увеличения дозы. Следовательно, существует неудовлетворенная потребность в альтернативной терапии для лечения когнитивных расстройств.

H₃R представляет собой рецептор, сопряженный с G-белком (GPCR), в основном экспрессируемый в передней части коры, гиппокампе и полосатом теле. H₃R функционируют как ауторецепторы, так и гетерорецепторы. Рецептор модулирует синтез и высвобождение нескольких нейротрансмиттеров, которые играют важную роль в мыслительном процессе, настроении и сенсорной фильтрации. Предварительные сообщения в литературе предполагают, что антагонисты H₃R могут иметь многообещающее применение для лечения различных расстройств ЦНС, включая АД, шизофрению, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), эпилепсию, нарколепсию, невропатическую боль и метаболические расстройства. Было показано, что антагонизм этого рецептора несколькими исследуемыми соединениями улучшает обучение и память на животных моделях.

Поскольку блокирование H₃R модулирует гистаминергическую и холинергическую активность, то можно ожидать, что обратный агонист H₃R будет дополнять и/или повышать когнитивную функцию АСhЕI. Это, в свою очередь, может помочь уменьшить побочные эффекты и улучшить соблюдение режима приема пациентов и, следовательно, его можно будет применять в течение длительного периода.

Глутаматергическая система также участвует в обучении и памяти и является мишенью при лечении болезни Альцгеймера. Мемантин, еще один одобренный лекарственный препарат при лечении

болезни Альцгеймера, действует на глутаматергическую систему, ингибируя рецептор NMDA в условиях избыточной стимуляции. Он может защищать глутаматные нейроны от чрезмерной стимуляции глутаматом, повышая при этом отношение сигнал/шум. Известно, что глутаматные нейроны имеют синаптические связи с холинергическими нейронами в областях мозга, связанных с обучением и памятью.

Поскольку причина и развитие деменции зависят от различных механизмов, для лечения AD может быть эффективно применение комбинации лекарственных средств, действующих на разные механизмы. В настоящее время одобренное лечение AD включает комбинацию ингибитора ацетилхолинэстеразы донепезила и антагониста рецептора NMDA мемантина. Тем не менее, остается потребность в новых лекарственных средствах/ комбинации для лечения пациентов с AD.

Соединения по настоящему изобретению являются обратными агонистами H_3R с высокой аффинностью и крайне высокой селективностью в отношении близких подтипов рецепторов и улучшают обучение и память у животных. Указанные в настоящем документе соединения обратных агонистов H_3R описаны в US9079888B2, который включен в качестве ссылки. Получение этих соединений приведено в указанном патенте.

Поскольку лечение AD носит постоянный характер, то существует острая неудовлетворенная медицинская потребность в более эффективных и безопасных вариантах лечения. Терапевтическая стратегия, крайне необходимая для пациентов с AD, заключается в том, чтобы направить улучшение под действием дополнительной терапии на существующие способы лечения, что принесет дополнительное облегчение пациентам, снизить нагрузку на лица, осуществляющие уход, и позволит пациенту наслаждаться улучшениями в качестве жизни без необходимости стационарного ухода и/или госпитализации.

Настоящее изобретение относится к соединениям обратных агонистов H_3R или к их фармацевтически приемлемой (ым) соли (ям), которые усиливают когнитивную функцию пациентов, получающих лечение в комбинации с AChEI и антагонистом рецептора NMDA. Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении того

факта, что комбинация соединений с активностью обратного агониста H_3R , соединений, которые действуют как AChEI (например, донепезил), и соединений, которые действуют как антагонисты рецепторов NMDA (например, мемантин), демонстрирует синергетический эффект своей фармакологической активности. Действие мемантина основано на блокировании глутаматергической нейротрансмиссии в мозге, когда уровни чрезмерно высоки. Гистамин модулирует высвобождение глутамата из кортикостриальных нервных окончаний. Следовательно, нельзя было ожидать, что комбинация обратного агониста H_3R +донепезил+мемантин может привести к синергетическим прокогнитивным эффектам. Однако удивительно, что комбинация обратного агониста H_3R +AChEI+антагонист рецептора NMDA (тройная комбинация) показала синергетические эффекты на моделях на животных, а также повышенные уровни ацетилхолина, нейротрансмиттера, который играет важную роль в улучшении когнитивных функций. На основании этих результатов можно сделать вывод, что такое комбинированное введение и/или совместное лечение обратным агонистом H_3R +AChEI+антагонист рецептора NMDA может привести к положительному эффекту для улучшения терапевтической эффективности у людей. Кроме того, соединения обратных агонистов H_3R или их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению усиливают эффект AChEI и антагониста рецептора NMDA при лечении когнитивных расстройств.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Задача настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить улучшенную комбинированную терапию для лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, синдром Дауна или синдром Туретта.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста гистамина-3, ингибитора

ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA; причем обратный агонист рецептора гистамина-3 выбран из:

N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамида;

N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида; и

N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамида;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA; причем обратный агонист рецептора гистамина-3 представляет собой N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA; причем обратный агонист рецептора гистамина-3 представляет собой N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA; причем обратный агонист рецептора гистамина-3 представляет собой N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA; причем ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из донепезила, галантамина и ривастигмина или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA; причем

антагонист рецептора NMDA представляет собой мемантин или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида, донепезила и мемантина или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида, донепезила и мемантина или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида, донепезила и мемантина или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к указанной комбинации для применения при лечении когнитивных расстройств.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к указанной комбинации для применения при лечении когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, синдром Дауна или синдром Туретта.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, синдром Дауна или синдром Туретта, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества указанной комбинации.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к обратному агонисту рецептора гистамина-3 для применения при дополнительной терапии когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, синдром Дауна или синдром Туретта, у пациентов, получающих терапию ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемой соли для применения при дополнительной терапии когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, синдром Дауна или синдром Туретта, у пациентов, получающих терапию донепезилом и мемантином.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве дополнительного средства или в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA для лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, синдром Дауна или синдром Туретта.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения когнитивных расстройств, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин)-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в качестве дополнительного средства или в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью и мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA для лечения когнитивных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, синдром Дауна или синдром Туретта.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида, донепезила и мемантина или их фармацевтически приемлемой соли для лечения когнитивных

расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, синдром Дауна или синдром Туретта.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей обратный агонист рецептора гистамина-3, ингибитор ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA и фармацевтически приемлемые вспомогательные агенты или их комбинацию.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид, донепезил и мемантин или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемые вспомогательные агенты или их комбинацию.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей обратный агонист рецептора гистамина-3, ингибитор ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными агентами или их комбинации для применения при лечении когнитивных расстройств, таких как как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция, лобно-височная деменция, синдром Дауна или синдром Туретта.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фигуре 1a показаны результаты влияния совместного введения соединения 1 и донепезила с мемантином на свойства, улучшающие когнитивные функции, используя модель распознавания предметов.

На фигуре 1b показаны результаты влияния совместного введения соединения 1 и донепезила с мемантином на свойства, улучшающие когнитивные функции, используя модель распознавания предметов.

На фигуре 2 показан эффект соединения 1 в комбинации с донепезилом и мемантином на внеклеточные уровни ацетилхолина в медиальной префронтальной коре у самцов крыс линии Wistar.

На фигуре 3 показан эффект соединения 2 в комбинации с донепезилом и мемантином на внеклеточные уровни ацетилхолина в медиальной префронтальной коре у самцов крыс линии Wistar.

На фигуре 4 показан эффект соединения 3 в комбинации с донепезилом и мемантином на внеклеточные уровни ацетилхолина в медиальной префронтальной коре у самцов крыс линии Wistar.

На фигуре 5 показан эффект соединения 1 в комбинации с донепезилом и мемантином на вызванные тета-уровни в дорсальной части гиппокампа у самцов крыс линии Wistar под анестезией.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не указано иное, то приведенные далее термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения:

Используемый термин «обратный агонист рецептора гистамина-3» относится к лиганду или лекарственному средству, которые связываются с конститутивно активными рецепторами гистамина-3, стабилизируют их и, таким образом, снижают активность (отрицательную внутреннюю активность). Обратный агонист блокирует или ингибирует функцию/связывание агониста на рецепторе H₃ и оказывает противоположный фармакологический эффект агониста рецептора.

Примеры обратных агонистов рецептора гистамина-3 включают, N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамид;

N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамид; и

N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамид;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Примеры фармацевтически приемлемой соли указанных выше соединений включают, но не ограничиваются ими,

N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамид дигидрохлорид;

N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамид тартрат; и

N- [4- (1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил] -2- (морфолин-4-ил) ацетиамид тартрат.

Используемый термин «ингибитор ацетилхолинэстеразы» представляет собой химическое вещество или лекарственное средство, которое ингибирует расщепление ацетилхолина ферментом ацетилхолинэстеразой, тем самым увеличивая как уровень, так и продолжительность действия нейротрансмиттера ацетилхолина. Примерами ингибитора ацетилхолинэстеразы являются донепезил, ривастигмин и галантамин. Предпочтительно, ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил и ривастигмин. Более предпочтительно, ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил.

Донепезил является препаратом, одобренным для лечения легкой, средней и тяжелой степени деменции при болезни Альцгеймера. Донепезил является обратимым ингибитором фермента ацетилхолинэстеразы и продается под торговым названием Арицепт® в виде гидрохлоридной соли.

Ривастигмин является препаратом, одобренным для лечения легкой, умеренной и тяжелой степени деменции при болезни Альцгеймера. Ривастигмин является обратимым ингибитором холинэстеразы и продается под торговым названием Экселон® и Экселон-пластырь® в виде соли тартрата.

Галантамин является препаратом, одобренным для лечения легкой, средней и тяжелой степени деменции при болезни Альцгеймера. Галантамин, обратимый конкурентный ингибитор ацетилхолинэстеразы, продается под торговым названием Ризадин® в виде гидробромидной соли.

Используемый термин «антагонист рецептора NMDA» относится к классу соединений, которые воздействуют на глутаматергическую систему, ингибируя рецептор NMDA. Примером антагониста рецептора NMDA является мемантин. Мемантин является препаратом, одобренным для лечения болезни Альцгеймера, от умеренной до тяжелой степени тяжести. Мемантин является антагонистом рецепторов NMDA и продается под торговым названием Наменда® и Наменда XR® в виде гидрохлоридной соли.

Комбинация мемантина и донепезила одобрена для лечения болезни Альцгеймера, от умеренной до тяжелой степени тяжести, и продается под торговым названием Намзари[™] в виде гидрохлоридной соли мемантина и гидрохлоридной соли донепезила.

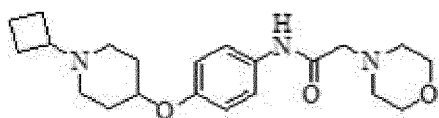
Выражение «терапевтическое эффективное количество» означает количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, или (iii) задерживает начало проявления одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе.

Используемый термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям активного соединения и их получают путем взаимодействия с подходящей органической или неорганической кислотой или производным кислоты, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в соединениях, описанных в настоящем документе.

Используемый термин «пациент» относится к животному. Предпочтительно термин «пациент» относится к млекопитающему. Термин млекопитающее включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади и люди. Более предпочтительно, пациентом является человек.

Используемый термин «болезнь Альцгеймера» относится к деменции, которая вызывает проблемы с памятью, мышлением и поведением. Болезнь Альцгеймера может иметь тяжесть от легкой до умеренной степени.

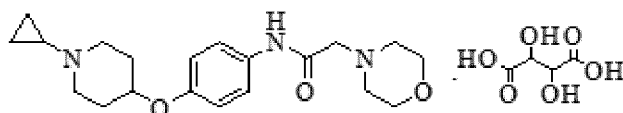
Соединение 1, как используется в настоящем документе, представляет собой N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетиамид дигидрохлорид, который имеет химическую структуру



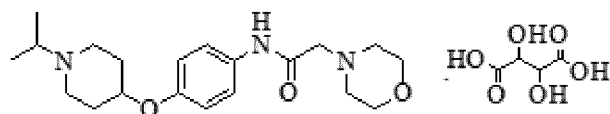
·2HCl.

Соединение 2, как используется в настоящем документе, представляет собой N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси)фенил]-

2-(морфолин-4-ил) ацетиамид тартрат, который имеет химическую структуру



Соединение 3, как используется в настоящем документе, представляет собой N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамид тартрат, который имеет химическую структуру



Используемый термин «лечение» или «терапия» относится к любому варианту лечения заболевания у млекопитающего, включая: (а) замедление или остановку развития клинических симптомов; и/или (b) регресс клинических симптомов.

Используемый термин «соединение для применения» включает любое соединение, одно или несколько, из следующего: (1) применение соединения, (2) способ применения соединения, (3) применение при лечении, (4) применение для производства фармацевтической композиции/лекарственного средства для лечения или (5) способ лечения/профилактики/снижения/ингибирования, включающий введение эффективного количества активного соединения индивиду.

Используемый термин «когнитивное расстройство» относится к группе психических расстройств, которые главным образом влияют на обучение, память, восприятие и решение задач, и включают амнезию, деменцию и делирий. Когнитивные расстройства могут возникнуть в результате заболевания, расстройства, болезненного состояния или токсичности. Примеры когнитивных расстройств включают, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера, шизофрению, болезнь Паркинсона, деменцию с тельцами Леви (LBD), сосудистую деменцию, лобно-височную деменцию (FTD), синдром Дауна или синдром Туретта. Предпочтительно, когнитивное расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера.

Используемый термин «дополнительное средство» или «дополнительная терапия» относится к дополнительному лечению пациента, который уже получил по меньшей мере один другой способ лечения когнитивных расстройств. Лекарственное средство, используемое в качестве дополнительной терапии, вводят пациенту для улучшения эффективности первичного лечения.

Варианты осуществления изобретения

Настоящее изобретение относится ко всем комбинациям, описанным в настоящем документе, без ограничения, однако предпочтительные аспекты и элементы изобретения обсуждаются в настоящем документе в форме следующих вариантов осуществления.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA; причем обратный агонист рецептора гистамина-3 представляет собой N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид дигидрохлорид.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA; причем обратный агонист рецептора гистамина-3 представляет собой N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид тартрат.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA; причем обратный агонист рецептора гистамина-3 представляет собой N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид тартрат.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида, ривастигмина и мемантина или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-

илокси) фенил] -2- (морфолин-4-ил) ацетамида, галантамина и мемантина или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил] -2- (морфолин-4-ил) ацетамида, ривастигмина и мемантина или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил] -2- (морфолин-4-ил) ацетамида, галантамина и мемантина или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил] -2- (морфолин-4-ил) ацетамида, ривастигмина и мемантина или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-изобутилпиперидин-4-илокси) фенил] -2- (морфолин-4-ил) ацетамида, галантамина и мемантина или их фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил] -2- (морфолин-4-ил) ацетамида дигидрохлорида, донепезила гидрохлорида и мемантина гидрохлорида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил] -2- (морфолин-4-ил) ацетамида дигидрохлорида, ривастигмина тартрата и мемантина гидрохлорида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил] -2- (морфолин-4-ил) ацетамида дигидрохлорида, галантамина гидробромида и мемантина гидрохлорида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил] -2- (морфолин-4-ил) ацетамида тартрата, донепезила гидрохлорида и мемантина гидрохлорида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-

илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида тартрата, ривастигмина тартрата и мемантина гидрохлорида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида тартрата, галантамина гидробромида и мемантина гидрохлорида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида тартрата, донепезила гидрохлорида и мемантина гидрохлорида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида тартрата, ривастигмина тартрата и мемантина гидрохлорида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида тартрата, галантамина гидробромида и мемантина гидрохлорида.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA, которая является более эффективной, чем комбинация обратного агониста рецептора гистамина-3 и ингибитора ацетилхолинэстеразы, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA или обратного агониста рецептора гистамина-3 и антагониста рецептора NMDA.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA, которая более эффективна, чем обратный агонист рецептора гистамина-3, ингибитор ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA по отдельности.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида гидрохлорида, донепезила гидрохлорида и мемантина гидрохлорида, которая более

эффективна, чем комбинация N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида дигидрохлорида и донепезила гидрохлорида, донепезила гидрохлорида и мемантина гидрохлорида или N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида дигидрохлорида и мемантина гидрохлорида.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида дигидрохлорида, донепезила гидрохлорида и мемантина гидрохлорида, которая более эффективна, чем N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид гидрохлорид, донепезил гидрохлорид и мемантин гидрохлорид по отдельности.

В еще одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль обратного агониста рецептора гистамина-3 включает, но не ограничивается ими, дигидрохлоридную соль, оксалатную соль, сукцинат, тартрат и тому подобное. Предпочтительно, фармацевтически приемлемая соль представляет собой дигидрохлоридную соль и тартрат. Более предпочтительно, фармацевтически приемлемая соль представляет собой дигидрохлоридную соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества указанной комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-

ил) ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида дигидрохлорида в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему

введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида тартрата в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида тартрата в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида дигидрохлорида в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью и мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида дигидрохлорида в комбинации с донепезилом гидрохлоридом и мемантином гидрохлоридом.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида дигидрохлорида, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA для применения в лечении болезни Альцгеймера.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамиду или его фармацевтически приемлемой соли для применения в дополнительной терапии болезни Альцгеймера у пациента, получающего терапию ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-

ил) ацетамиду или его фармацевтически приемлемой соли для применения в дополнительной терапии болезни Альцгеймера у пациента, получающего терапию ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамиду или его фармацевтически приемлемой соли для применения в дополнительной терапии болезни Альцгеймера у пациента, получающего терапию ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамиду дигидрохлориду для применения в дополнительной терапии болезни Альцгеймера у пациента, получающего терапию донепезилом и мемантином или их фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамиду тартрату для применения в дополнительной терапии болезни Альцгеймера у пациента, получающего терапию донепезилом и мемантином или их фармацевтически приемлемой солью.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамиду тартрату для применения в дополнительной терапии болезни Альцгеймера у пациента, получающего терапию донепезилом и мемантином или их фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации обратного агониста рецептора гистамина-3, ингибитора ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA для производства лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста рецептора гистамина-3 для производства лекарственного средства для лечения болезни

Альцгеймера в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению обратного агониста рецептора гистамина-3 для производства лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в качестве дополнительного средства к ингибитору ацетилхолинэстеразы и антагонисту рецептора NMDA.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью и мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида дигидрохлорида для производства лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью и мемантином или его фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида дигидрохлорида для производства лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера в комбинации с донепезилом гидрохлоридом и мемантином гидрохлоридом.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к обратному агонисту рецептора гистамина-3 для применения при лечении болезни Альцгеймера в сочетании с Намзари[™].

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества

обратного агониста рецептора гистамина-3 в комбинации с Намзариком[™].

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации для лечения болезни Альцгеймера, причем болезнь Альцгеймера протекает в легкой форме.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации для лечения болезни Альцгеймера, причем болезнь Альцгеймера протекает со средней степенью тяжести.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации для лечения болезни Альцгеймера, причем болезнь Альцгеймера протекает в тяжелой форме.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, в которой активные ингредиенты могут вводиться пациенту одновременно или по отдельности.

В еще одном аспекте активные ингредиенты комбинации по настоящему изобретению обычно вводят путем введения активных ингредиентов в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

В еще одном аспекте активные ингредиенты комбинации по настоящему изобретению можно вводить пероральным, назальным, местным, кожным или парентеральным способами.

В еще одном аспекте активные ингредиенты комбинации по настоящему изобретению можно вводить одним и тем же или разными путями введения. Например, обратный агонист рецептора гистамина-3 по настоящему изобретению можно вводить перорально, ингибитор ацетилхолинэстеразы можно вводить трансдермально, а антагонист рецептора NMDA можно применять местно.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества представляют собой разбавители, дезинтегранты, связующие вещества, смазывающие вещества, глиданты, полимеры, покрывающие агенты, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, пеногасители, подсластители, ароматизаторы,

антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы диспергирующие агенты и тому подобное. Вспомогательные вещества выбраны из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, натрий крахмал гликолята, кукурузного крахмала или его производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, талька, коллоидного кремния диоксида, магний стеарата, натрий лурил сульфата, натрий стеарил fumarата, цинк стеарата, стеариновой кислоты или гидрогенизированного растительного масла, гуммиарабика, магнезии, глюкозы, жиров, восков, натуральных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия или спиртов, например, этанола, пропанола или глицерина, растворов сахара, таких как растворы глюкозы или растворов маннита и тому подобное или смеси различных вспомогательных веществ.

В еще одном аспекте активные соединения по изобретения могут быть составлены в форме пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, гранул, шариков, имплантов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и тому подобное. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 1 до 90%, от 5 до 75% и от 10 до 60% по массе соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли. Количество активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции(ях) может составлять от около 0,1 до около 100 мг или от около 0,1 до около 60 мг, или от около 0,1 до около 30 мг, или иметь любой диапазон в пределах более широкого диапазона от 0,1 мг до 100 мг.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция комбинации по настоящему изобретению может представлять собой обычные составы, такие как составы с немедленным высвобождением, составы с модифицированным высвобождением, такие как составы с замедленным высвобождением, составы с отсроченным высвобождением

и составы с пролонгированным высвобождением, или новые системы доставки, такие как перорально разлагающиеся составы и трансдермальные пластыри.

Доза активных соединений может изменяться в зависимости от таких факторов, таких как возраст и вес пациента, природа, способ введения и тяжесть заболевания, в отношении которого проводится лечение, и подобных других факторов. Следовательно, любая ссылка на фармакологически эффективное количество соединений 1, 2 и 3 относится к вышеуказанным факторам.

В еще одном аспекте обратный агонист рецептора гистамина-3 можно вводить совместно с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA в суточной дозе от 0,1 до 100 мг; например, 0,1, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 3, 5, 6, 10, 20, 25, 30, 50, 75 и 100 мг, предпочтительно, в суточной дозе 0,1, 3, 5, 6, 10, 20, 25, 30 или 50 мг и, наиболее предпочтительно, в суточной дозе 0,5, 3, 5, 10 или 20 мг.

В еще одном аспекте ингибитор ацетилхолинэстеразы можно вводить совместно с обратным агонистом рецептора гистамина-3 и антагонистом рецептора NMDA в суточной дозе от 1 до 30 мг; например, 1, 1,5, 2, 3, 4, 4,5, 5, 6, 8, 9,5, 10, 12, 13, 13,3, 15, 16, 23, 24, 25 или 30 мг, предпочтительно, в суточной дозе 1, 1,5, 2, 3, 4, 4,5, 5, 6, 8, 9,5, 10, 12, 13, 13,3, 16, 23, 24 или 25 мг и, наиболее предпочтительно, в суточной дозе 1,5, 3, 4, 4,5, 5, 6, 8, 9,5, 10, 12, 13,3, 16, 23 или 24 мг.

В еще одном аспекте антагонист рецептора NMDA, мемантин, можно вводить вместе с обратным агонистом рецептора гистамина-3 и ингибитором ацетилхолинэстеразы в суточной дозе от 1 до 40 мг; например, 5, 7, 10, 14, 20, 28 или 40 мг, предпочтительно, в суточной дозе 5, 7, 10, 14, 20 или 28 мг и наиболее предпочтительно, в суточной дозе 5, 10, 14, 20 или 28 мг.

В еще одном аспекте ингибитор ацетилхолинэстеразы, донепезил, можно вводить совместно с обратным агонистом рецептора гистамина-3 и антагонистом рецептора NMDA в суточной дозе от 2 до 30 мг; например, 2, 5, 10, 15, 23, 25 или 30 мг, предпочтительно, в суточной дозе 2, 5, 10, 23 или 25 мг и, наиболее предпочтительно, в суточной дозе 5, 10 или 23 мг.

В еще одном аспекте ингибитор ацетилхолинэстеразы, ривастигмин, можно вводить совместно с обратным агонистом рецептора гистамина-3 и антагонистом рецептора NMDA в суточной дозе от 0,5 до 15 мг; например, 1, 1,5, 3, 4,5, 5, 6, 9,5, 10 или 13,3 мг, предпочтительно, в суточной дозе 1, 1,5, 3, 4,5, 5, 6, 9,5 или 13,3 мг и, наиболее предпочтительно, в суточной дозе 1,5, 3, 4,5, 6, 9,5 и 13,3 мг.

В еще одном аспекте ингибитор ацетилхолинэстеразы, галантамин, можно вводить совместно с обратным агонистом рецептора гистамина-3 и антагонистом рецептора NMDA в суточной дозе от 1 до 30 мг; например, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24 и 30 мг, предпочтительно, в суточной дозе 2, 4, 6, 8, 12, 16 и 24 мг и, наиболее предпочтительно, в суточной дозе 4, 8, 12, 16 и 24 мг.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту 0,1-100 мг N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту 0,1-60 мг N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту 0,1-30 мг N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 1 до 25 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 5 до 25 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту 5, 10 или 23 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 1 до 40 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту от 5 до 30 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту 5, 10, 14, 20 или 28 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли в сутки в сутки.

В еще одном аспекте лечение включает введение пациенту активных соединений от одного до трех раз в сутки, от одного до трех раз в неделю или от одного до трех раз в месяц. Предпочтительно, лечение включает введение соединения пациенту один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. Более предпочтительно, лечение включает введение соединения пациенту один раз в сутки.

Примеры

Приведенные ниже примеры приведены только в качестве иллюстрации и, следовательно, не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

Сокращения:

ANOVA	:	дисперсионный анализ
AP	:	передний задний
aCSF	:	искусственная спинномозговая жидкость
CaCl ₂ · 2H ₂ O	:	кальция хлорид дигидрат
DV	:	сверху снизу
DTT	:	дитиотреитол
EC ₅₀	:	половина максимальной эффективной концентрации
EDTA	:	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭЭГ	:	электроэнцефалограмма
GDP	:	гуанозин дифосфат
GPCR	:	рецептор, сопряженный с G-белком
HCl	:	хлористоводородная кислота
ч	:	час (ы)
HEPES	:	4- (2-гидроксиэтил) пиперазин-1-этансульфоновая кислота
в.б.	:	внутрибрюшинно

в.в.	:	внутривенно
KCl	:	калия хлорид
K_b	:	константа связывания
K_i	:	константа ингибирования
ЖХ-МС/МС	:	Жидкостная хроматография-Масс-спектрометрия/Масс-спектрометрия
мг	:	миллиграмм
$MgCl_2$:	магния хлорид
Мин	:	минута (ы)
ML	:	средний боковой
мМ	:	миллимолярный
нмоль/л	:	наномолей на литр
NaCl	:	хлорид натрия
$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$:	натрия дигидрофосфат дигидрат
$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$:	натрия моногидрофосфат гептагидрат
NPO	:	ядро pontis oralis
нМ	:	наномолярный
п.о.	:	перорально
п.к.	:	подкожно
S.E.M.	:	стандартная ошибка среднего
мкМ	:	микромолярный
θ	:	тета

Пример 1. Определение значения K_i для рецептора гистамина-3 человека и крысы

Тестируемые соединения оценивали в соответствии со следующими методиками определения значения K_i для рецептора гистамина-3 человека и крысы.

Материалы и методы:

Источник рецепторов: лобная кора головного мозга крысы или рекомбинантная кДНК человека, экспрессируемая в клетках CHO

Радиолиганд: [3H] R- α -метилгистамин

Конечная концентрация лиганда: [3,0 нМ]

Неспецифическая детерминанта: R- α -метилгистамин (100 мкМ)

Контрольное соединение: R- α -метилгистамин

Положительный контроль: R- α -метилгистамин

Условия инкубации:

Повышающиеся концентрации тестируемых соединений или стандарта инкубировали с мембранными рецепторами и радиолигандом в 5 мМ MgCl₂ и 50 мМ TRIS-HCl (pH 7,4) в течение 60 минут при комнатной температуре. Реакцию прекращали быстрой вакуумной фильтрацией на стекловолоконных фильтрах. Радиоактивность на фильтрах определяли и сравнивали с контрольными значениями для того, чтобы установить любые взаимодействия тестируемого соединения(ий) с клонированным сайтом связывания рецептора человека или крысы.

Результаты:

№	Пример	Рецептор гистамина-3 человека K _i (нМ)	Рецептор гистамина-3 крысы K _i (нМ)
1	Соединение 1	8,7	9,8
2	Соединение 2	19,9	н.о.
3	Соединение 3	8,3	н.о.

н.о. - не определено

Ссылка:

Br J Pharmacol., 2008, 154(6): 1166-1181.

Пример 2. Определение значений IC₅₀ рецептора гистамина-3

Тестируемые соединения оценивали в соответствии со следующими методиками определения значений IC₅₀.

Материалы и методы:

Источник рецепторов: рекомбинантные (клетки CHO-K1) человека

Радиолиганд: [35S]-GTPγS

Конечная концентрация лиганда: [0,3 нМ]

Контрольное соединение: тиоперамид

Положительный контроль: тиоперамид

Условия инкубации:

Повышающиеся концентрации тестируемых соединений и/или носителя предварительно инкубировали с мембранами (0,09 мг/мл) и 10 мкМ GDP в модифицированном буфере HEPES pH 7,4 (20 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 1 мМ EDTA) в течение 20 минут и затем добавляли бусы SPA в течение еще 60 минут при

30°C. Реакцию инициировали 0,3 нМ [³⁵S] GTPγS в течение дополнительных 30 минут инкубационного периода. Вызванное тестируемым соединением повышение [³⁵S]GTPγS на 50% или более (≥50%) по сравнению с ответом на 3 мкМ R(-)-α-метилгистамин указывает на возможную активность агониста рецептора гистамина-3. Вызванное тестируемым соединением ингибирование вызванного тестируемым соединением повышения реакции связывания [³⁵S]GTPγS на 50% или более (≥50%) указывает на активность антагониста рецептора. Эти исследования проводились, а данные анализировали в Eurofins Panlabs Taiwan Ltd, Тайвань, используя стандартные методики связывания радиолиганда, как описано выше.

Результаты:

Соединение 1 проявляет свойства, подобные свойствам обратного агониста, в анализе GTPγS на рекомбинантном рецепторе гистамина-3 человека со значением IC₅₀, равным 20 нМ.

Ссылка:

J. Neurochem., 1998, 71(2): 808-816.

Пример 3: Модель распознавания предметов

Свойства соединения по настоящему изобретению улучшать когнитивные способности оценивали на этой модели.

Самцов крыс линии Wistar (8-10 недель) использовали в качестве экспериментальных животных. В каждую клетку помещали четырех животных. За день до эксперимента животных содержали на уменьшенном на 20% рационе питания. Воду давали ad libitum на протяжении всего эксперимента. Животных содержали при 12-часовом цикле свет/темнота в комнате с контролируемой температурой и влажностью. Эксперимент проводили в "открытом поле" из акрила. Крыс приучали к отдельным аренам ("открытое поле") в отсутствие каких-либо предметов в день 1.

Крысам вводили носитель, донепезил и мемантин или тестируемое соединение, донепезил и мемантин в день акклиматизации, перед испытанием с узнаванием (T₁) и выбором (T₂). Во время фазы узнавания (T₁) крыс по отдельности помещали на арену на 3 минуты, в течение которых два одинаковых предмета (a₁ и a₂) располагали на расстоянии 10 см от стены. Через 24 часа

после T_1 проводили тест на долговременную память. Тех же крыс помещали на ту же арену, что и в испытании T_1 . Во время фазы выбора (T_2) крысам позволяли исследовать арену в течение 3 минут в присутствии копии знакомого предмета (a_3) и одного нового предмета (b). Во время тестов T_1 и T_2 , изучение каждого предмета (определяемое как нюханье, облизывание, жевание или шевеление вибрисса с одновременным направлением носа в сторону объекту на расстоянии менее 1 см) записывали с помощью секундомера.

T_1 - общее время, потраченное на изучение знакомых предметов (a_1+a_2).

T_2 - общее время, потраченное на изучение знакомого предмета и нового предмета (a_3+b).

Дискриминационный индекс - это отношение времени, потраченного на изучение нового предмета, разделенное на сумму времени, потраченного на изучение нового предмета и знакомого предмета в испытании выбора (T_2).

Тест распознавания предмета проводили, как описано в *Behavioral Brain Research*, 1988, 31, 47-59.

Результаты:

Животные, получавшие носитель, тратили практически одинаковое время на изучение нового и знакомого предмета. Группы, получавшие комбинацию тестируемого соединения, донепезила и мемантина, тратили значительно больше времени на изучение нового предмета. В группе, получавшей донепезил и мемантин, не наблюдалось значительного повышения дискриминационного индекса по сравнению с группой, получавшей носитель. Однако группа, получавшая тестируемые соединения, донепезил и мемантин, показала значительное улучшение в конечной точке памяти (дискриминационный индекс). Этот прогностический эффект свидетельствует о потенцирующем эффекте тестируемых соединений по сравнению с прогностическим эффектом донепезила и мемантина. Результаты этого исследования представлены на фигуре 1a и 1b.

Пример 4: Оценка модуляции ацетилхолина в медиальной префронтальной коре самцов крыс Wistar

На этой модели оценивали эффекты тройной комбинации на модуляцию нейротрансмиттера.

Самцов крыс Wistar (240-300 г массы тела) стереотаксически имплантировали с помощью направляющей канюли для микродиализа в медиальную префронтальную кору (mPFC; AP: +3,2 мм, ML: -0,5 мм, DV: -3,0 мм) под изофлурановым наркозом. Координаты были взяты в соответствии с атласом мозга крысы (Paxinos and Watson, 2004) с контрольными точками, взятыми от темя и вертикали от черепа. Крысам давали возможность самостоятельно восстанавливаться в течение четырех дней в круглодонной чаше из оргстекла со свободным доступом к корму и воде.

Через 4 дня восстановления после хирургического вмешательства, самцов крыс Wistar подключали к шарнирному механизму с подачей жидкости по двум каналам с кварцевой подложной (Instech, Великобритания) на плече рычага с противовесом, который позволял животным неограниченно двигаться. За шестнадцать часов до начала исследования предварительно уравновешенный микродиализный зонд (диализная мембрана из 2 мм) вводили в mPFC посредством направляющей канюли. В день исследования зонд перфузировали искусственной спинномозговой жидкостью (aCSF; NaCl 147 мМ, KCl 2,7 мМ, MgCl₂ 1 мМ, CaCl₂ · 2H₂O 1,2 мМ, pH 7,4) при скорости потока 1,5 мкл/мин и поддерживали период стабилизации 2 часа. Пять базальных образцов отбирали с 20-минутными интервалами до введения тестируемых соединений (3 или 10 мг/кг, п.о.) или носителя. Донепезил (1 мг/кг, п.к.) и мемантин (1 мг/кг, п.к.) вводили через 30 минут после введения тестируемых соединений. Образцы диализата собирали в течение дополнительных 4 часов после обработки тестируемыми соединениями. Диализаты хранили при температуре ниже -50°C перед анализом.

Количественное определение ацетилхолина:

Концентрации ацетилхолина в диализатах определяли количественно с использованием метода ЖХ-МС/МС.

Статистический анализ:

Все данные микродиализа для ацетилхолина представляли в виде процентного изменения от средних базовых концентраций диализата, при этом 100% определяли как среднее пяти значений перед введением дозы. Процентное изменение уровней ацетилхолина сравнивали с комбинацией донепезила и мемантина с помощью двухстороннего дисперсионного анализа (время и лечение) с последующим посттестом Бонферрони. Рассчитывали значения площади под кривой (AUC) для процентного изменения уровней ацетилхолина, и статистическую значимость средних значений AUC сравнивали с введением донепезила и мемантина с помощью непарного «t» теста. Статистическая значимость рассматривалась при значении p менее 0,05. Неправильное размещение зонда считалось критерием исключения данных для животного.

Ссылка:

1. Paxinos G. and Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

Результаты:

Соединение 1

Введение донепезила и мемантина приводило к повышению уровней ацетилхолина до максимума $1726 \pm 297\%$ от базовых уровней. Повышение количества ацетилхолина после введения комбинации соединения 1, донепезила и мемантина было значительно выше по сравнению с комбинацией донепезила и мемантина. Среднее максимальное повышение ацетилхолина наблюдалось как 2968 ± 585 от уровней до введения дозы после введения тройной комбинации (фигура 2(a)).

Средняя площадь под значениями кривой (AUC), рассчитанными после введения соединения 1, донепезила и мемантина, была значительно выше по сравнению с комбинацией донепезила и мемантина (фигура 2(b)).

Соединение 2

Введение донепезила и мемантина приводило к повышению уровней ацетилхолина до максимума $1365 \pm 249\%$ от базовых уровней. Повышение количества ацетилхолина после введения комбинации соединения 2, донепезила и мемантина было значительно выше по

сравнению с комбинацией донепезила и мемантина. Среднее максимальное повышение ацетилхолина наблюдалось как $2696 \pm 504\%$ уровней до введения дозы после введения тройной комбинации (фигура 3(a)).

Средняя площадь под значениями кривой (AUC), рассчитанными после введения соединения 2, донепезила и мемантина, была значительно выше по сравнению с комбинацией донепезила и мемантина (фигура 3 (b)).

Соединение 3

Введение донепезила и мемантина приводило к повышению уровней ацетилхолина до максимума $1375 \pm 461\%$ от базовых уровней. Повышение количества ацетилхолина после введения комбинации соединения 3, донепезила и мемантина было значительно выше по сравнению с комбинацией донепезила и мемантина. Среднее максимальное повышение ацетилхолина наблюдалось как 2674 ± 271 от уровней до введения дозы после введения тройной комбинации (фигура 4(a)).

Средняя площадь под значениями кривой (AUC), рассчитанными после введения соединения 3, донепезила и мемантина, была значительно выше по сравнению с комбинацией донепезила и мемантина (фигура 4 (b)).

Пример 5: Оценка тета-модуляции в дорсальной части гиппокампа у анестезированных самцов крыс Wistar

Эффект тройной комбинации на активность мозга в качестве фармакодинамической конечной точки оценивали на этой модели.

Самцов крыс Wistar (240–320 г) анестезировали внутрибрюшинным введением уретана (1,2–1,5 г/кг) для имплантации катетера в левую бедренную вену. Животное помещали в стереотаксическую рамку для имплантации электрода (проволока из нержавеющей стали, Plastics One) в дорсальную область гиппокампа (AP: -3,8 мм; ML: +2,2 мм; DV: -2,5 мм; Paxinos and Watson, 2004). Биполярный стимулирующий электрод (нескрученные провода из нержавеющей стали, разделенные 0,75–1,0 мм на концах, Plastics One) имплантировали в ядро pontis oralis (NPO; AP: -7,8 мм; ML: 1,8 мм; DV: -6,0 мм; Paxinos и Watson, 2004). Кроме

того, один электрод имплантировали в мозжечок, который служил эталоном. θ -ритм гиппокампа появлялся после серии 6-и сек электростимуляций (20–160 мкА, длительность импульса 0,3 мс, 250 Гц), проводимых в НКО со скоростью 0,01 серия/с с помощью стимулятора Grass S88 и блока изоляции стимула PSIU6 (Grass Medical Instruments, Quin ЭЭГ регистрировали с частотой 1000 Гц с использованием программного обеспечения Ponemah (версия 5.2) и хранили для офф-лайн анализа с использованием NeuroScore (версия 3.0). Базовый уровень амплитуды достигали с использованием тока, необходимого для определения θ ритма до 50% максимальной амплитуды в условиях контроля. После периода стабилизации, равного одному часу, проводили базовую запись в течение 30 минут, а затем вводили носитель или соединение 1 (1 мг/кг, в.в.). Донепезил (0,3 мг/кг, в/в) и мемантин (0,3 мг/кг, в/в) вводили через 30 минут после введения соединения 1, и запись продолжали еще 1 час.

Статистический анализ:

Вычисляли мощность частоты θ -ритма в период стимуляции в течение 30-минутного базового периода и рассчитывали % изменений этих показателей после введения. Процентное изменение в тета-мощности после введения тройной комбинации соединения 1, донепезила и мемантина сравнивали с донепезилом и мемантином, используя двухсторонний дисперсионный анализ (время и введение), а затем посттест Бонферрони. Статистическая значимость рассматривалась при значении p менее 0,05.

Ссылка:

1. Paxinos G. and Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

Результаты:

Комбинации донепезила и мемантина приводило к умеренному повышению мощности θ гиппокампа. Соединение 1 в комбинации с донепезилом и мемантином вызывало значительное повышение уровней мощности θ , а пиковые уровни достигали $167 \pm 11\%$ от уровней до введения дозы. Было отмечено, что эффект в тройной комбинации

был значительно выше, чем эффект комбинации донепезила и мемантина (фигура 5(a)).

Средняя площадь под значениями кривой (AUC), рассчитанными после введения соединения 1, донепезила и мемантина, была значительно выше по сравнению с комбинацией донепезила и мемантина (фигура 5(b)).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, содержащая обратные агонисты рецептора гистамина-3, ингибитор ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA.

2. Комбинация по п.1, в которой обратные агонисты рецептора гистамина-3 выбраны из группы, состоящей из:

N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамида;

N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида; и

N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамида;

или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Комбинация по п.1, в которой ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из группы, состоящей из донепезила, ривастигмина и галантамина или их фармацевтически приемлемой соли.

4. Комбинация по п.1, в которой антагонист рецептора NMDA представляет собой мемантин или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Комбинация по п.1 или 2, в которой обратный агонист рецептора гистамина-3 представляет собой N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Комбинация по любому из пп.1, 2 или 5, в которой фармацевтически приемлемая соль обратного агониста рецептора гистамина-3 представляет собой

N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамид дигидрохлорид;

N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид тартрат; и

N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамид тартрат.

7. Комбинация по любому из пп.1, 2, 5 или 6, в которой обратный агонист рецептора гистамина-3 представляет собой N-[4-

(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид дигидрохлорид.

8. Комбинация по п.1 или 3, в которой ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Комбинация по любому из пп.1, 3 или 8, в которой ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил гидрохлорид.

10. Комбинация по п.1 или 4, в которой антагонист рецептора NMDA представляет собой мемантин гидрохлорид.

11. Комбинация, содержащая дигидрохлорид N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид дигидрохлорид, донепезил гидрохлорид и мемантин гидрохлорид.

12. Комбинация по любому из пп.1-11 для применения при лечении когнитивных расстройств у пациента.

13. Применение по п.12, причем когнитивное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, лобно-височной деменции, синдрома Дауна и синдрома Туретта.

14. Способ лечения когнитивных расстройств, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пп.1-11.

15. Способ лечения по п.14, причем когнитивное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, лобно-височной деменции, синдрома Дауна и синдрома Туретта.

16. Соединение N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль для применения в сочетании с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA для лечения болезни Альцгеймера у пациента.

17. Соединение для применения по п.16 в качестве дополнительного средства у пациента, получающего постоянную терапию ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

18. Соединение для применения по п.16 или п.17, причем ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из донепезила, ривастигмина и галантамина или их фармацевтически приемлемой соли.

19. Соединение для применения по п.16 или 17, причем антагонист рецептора NMDA представляет собой мемантин или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, получающего постоянную терапию ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли.

21. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.20, в котором ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил, ривастигмин и галантамин или их фармацевтически приемлемая соль.

22. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.20, в котором антагонист рецептора NMDA представляет собой мемантин или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.20, в котором пациенту вводят от 0,1 мг до 100 мг N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

24. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.20, в котором пациенту вводят от 0,1 до 60 мг N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

25. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.20, в котором пациенту вводят от 0,1 мг до 30 мг N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

26. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.20, в котором пациенту вводят от 1 до 30 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

27. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.20, в котором пациенту вводят от 1 до 20 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по любому из пп.1-11 и фармацевтически приемлемые наполнители или их комбинацию.

29. Фармацевтическая композиция по п.28 для применения при лечении когнитивных расстройств, выбранных из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.

30. Фармацевтическая композиция по п.28 или 29, в которой N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль находятся в количестве от 0,1 до 100 мг.

31. Фармацевтическая композиция по п.28 или 29, где N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль находятся в количестве от 0,1 до 60 мг.

32. Фармацевтическая композиция по п.28 или 29, в которой N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль находятся в количестве от 0,1 до 30 мг.

33. Фармацевтическая композиция по п.28 или 29, в которой донепезил или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 2 до 30 мг.

34. Фармацевтическая композиция по п.28 или 29, в которой мемантин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в количестве от 1 до 40 мг.

35. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.20, в котором N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту пероральным, назальным, местным, кожным или парентеральным путями.

36. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.20, в котором N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту от одного до трех раз в сутки, от одного до трех раз в неделю или от одного до трех раз в месяц.

По доверенности

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**(по статье 34 РСТ)**

1. Комбинация, содержащая обратные агонисты рецептора гистамина-3, ингибитор ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA: причем обратные агонисты рецептора гистамина-3 выбраны из группы, состоящей из:

N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамида;

N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамида; и

N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамида;

или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Комбинация по п.1, в которой ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из группы, состоящей из донепезила, ривастигмина и галантамина или их фармацевтически приемлемой соли.

3. Комбинация по п.1, в которой антагонист рецептора NMDA представляет собой мемантин или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Комбинация по п.1, в которой обратный агонист рецептора гистамина-3 представляет собой N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Комбинация по любому из пп.1 или 4, в которой фармацевтически приемлемая соль обратного агониста рецептора гистамина-3 представляет собой

N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамид дигидрохлорид;

N-[4-(1-циклопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид тартрат; и

N-[4-(1-изопропилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетиамид тартрат.

6. Комбинация по любому из пп.1, 4 или 5, в которой обратный агонист рецептора гистамина-3 представляет собой N-[4-

(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид дигидрохлорид.

7. Комбинация по п.1 или 2, в которой ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Комбинация по любому из пп.1, 2 или 7, в которой ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил гидрохлорид.

9. Комбинация по п.1 или 3, в которой антагонист рецептора NMDA представляет собой мемантин гидрохлорид.

10. Комбинация, содержащая дигидрохлорид N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид дигидрохлорид, донепезил гидрохлорид и мемантин гидрохлорид.

11. Комбинация по любому из пп.1-10 для применения для лечения когнитивных расстройств у пациента.

12. Применение по п.11, причем когнитивное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, лобно-височной деменции, синдрома Дауна и синдрома Туретта.

13. Способ лечения когнитивных расстройств, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пп.1-10.

14. Способ лечения по п.13, причем когнитивное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, лобно-височной деменции, синдрома Дауна и синдрома Туретта.

15. Соединение N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси) фенил]-2-(морфолин-4-ил) ацетамид или его фармацевтически приемлемой соли для применения в сочетании с ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA для лечения болезни Альцгеймера у пациента.

16. Соединение для применения по п.15 в качестве дополнительного средства у пациента, получающего постоянную терапию ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA.

17. Соединение для применения по п.15 или п.16, причем ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из донепезила, ривастигмина и галантамина или их фармацевтически приемлемой соли.

18. Соединение для применения по п.15 или 16, причем антагонист рецептора NMDA представляет собой мемантин или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, получающего постоянную терапию ингибитором ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.19, в котором ингибитором ацетилхолинэстеразы является донепезил, ривастигмин и галантамин или их фармацевтически приемлемая соль.

21. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.19, в котором антагонист рецептора NMDA представляет собой мемантин или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.19, в котором пациенту вводят от 0,1 мг до 100 мг N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

23. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.19, в котором пациенту вводят от 0,1 до 60 мг N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

24. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.19, в котором пациенту вводят от 0,1 мг до 30 мг N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамида или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

25. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.19, в котором пациенту вводят от 1 до 30 мг донепезила или его фармацевтически приемлемой соли в сутки.

26. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.19, в котором пациенту вводят от 1 до 20 мг мемантина или его фармацевтически приемлемой соли.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемые наполнители или их комбинацию.

28. Фармацевтическая композиция по п.27 для лечения когнитивных расстройств, выбранных из болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции и лобно-височной деменции.

29. Фармацевтическая композиция по п.27 или 28, в которой N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль находятся в количестве от 0,1 до 100 мг.

30. Фармацевтическая композиция по п.27 или 28, где N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль находятся в количестве от 0,1 до 60 мг.

31. Фармацевтическая композиция по п.27 или 28, в которой N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемая соль находятся в количестве от 0,1 до 30 мг.

32. Фармацевтическая композиция по п.27 или 28, в которой донепезил или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в количестве от 2 до 30 мг.

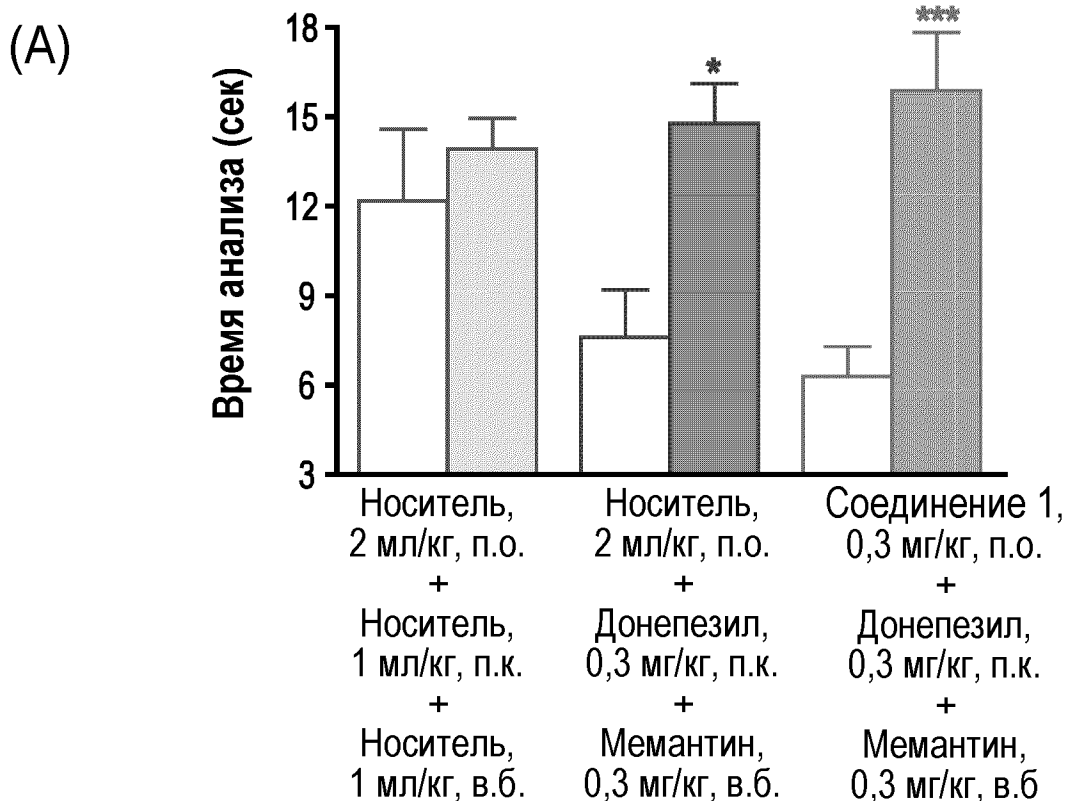
33. Фармацевтическая композиция по п.27 или 28, в которой мемантин или его фармацевтически приемлемая соль присутствуют в количестве от 1 до 40 мг.

34. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.19, в котором N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту пероральным, назальным, местным, кожным или парентеральным путями.

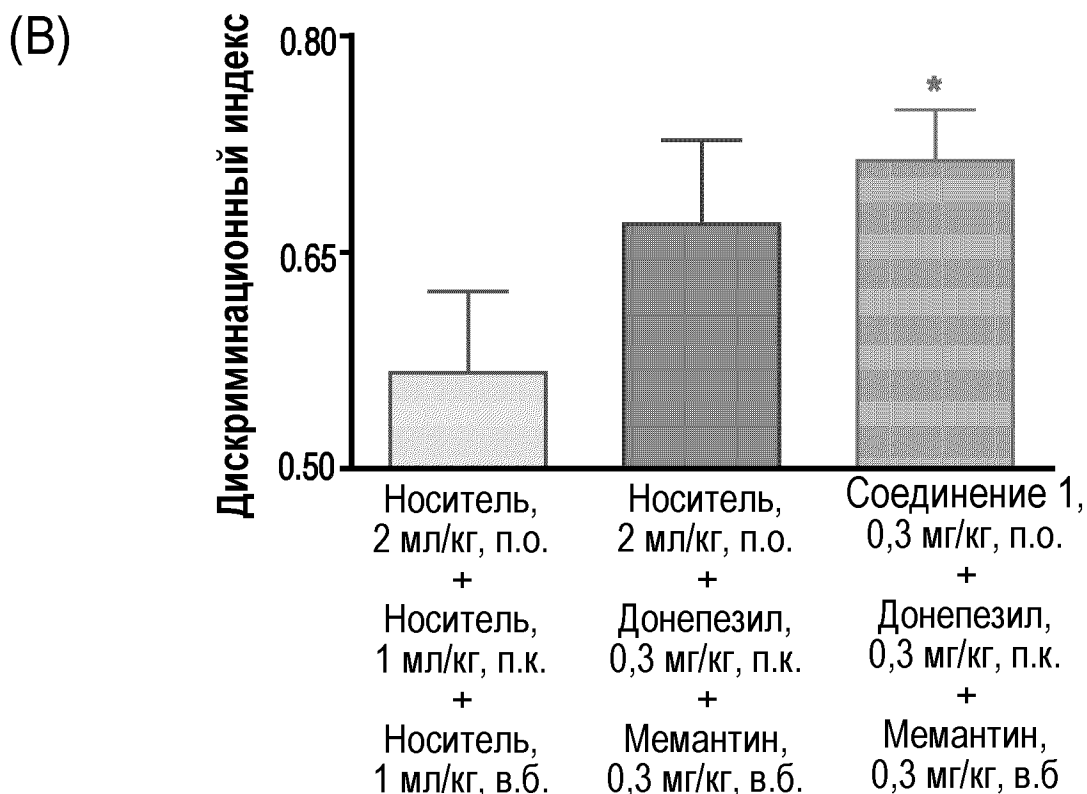
35. Способ лечения болезни Альцгеймера по п.19, в котором N-[4-(1-циклобутилпиперидин-4-илокси)фенил]-2-(морфолин-4-ил)ацетамид или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту от одного до трех раз в сутки, от одного до трех раз в неделю или от одного до трех раз в месяц.

По доверенности

ФИГ.1а



Данные показывают среднее \pm SEM времени исследования. * $P < 0,05$, *** $P < 0,001$ vs носитель (парный тест Стьюдента 't') $n = 6-9$

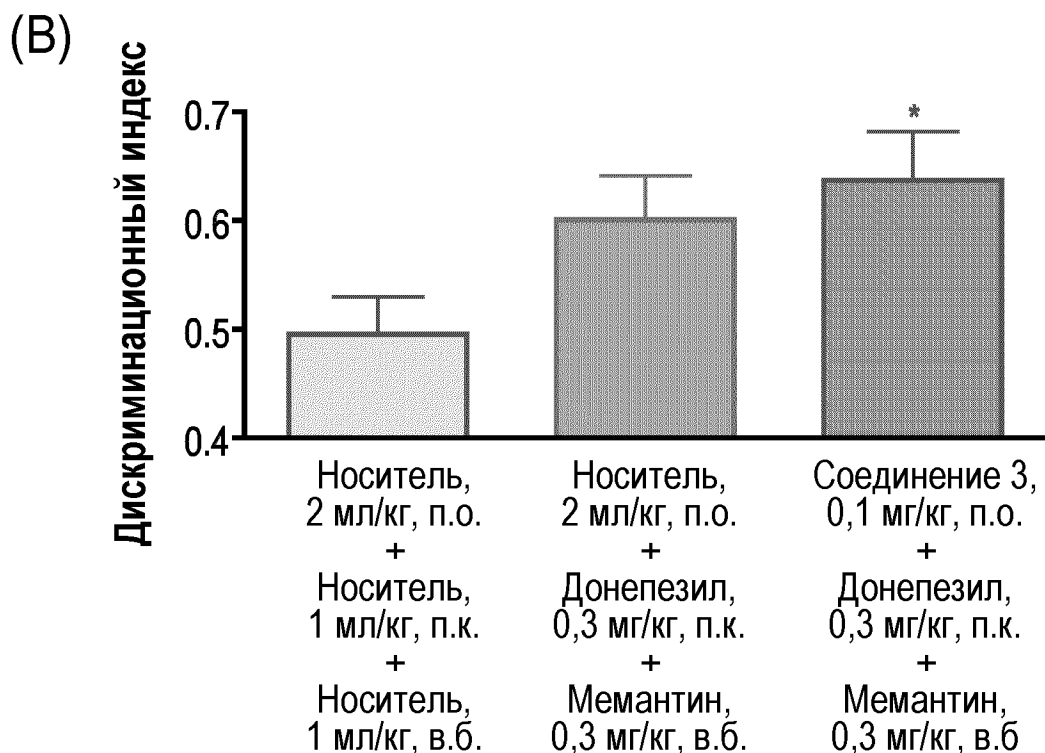


Данные показывают среднее \pm SEM дискриминационного индекса. * $p < 0,05$ vs носитель (тест Kruskal-Wallis с последующим множественным сравнительным тестом Dunn) $n = 6-9$

ФИГ.1b

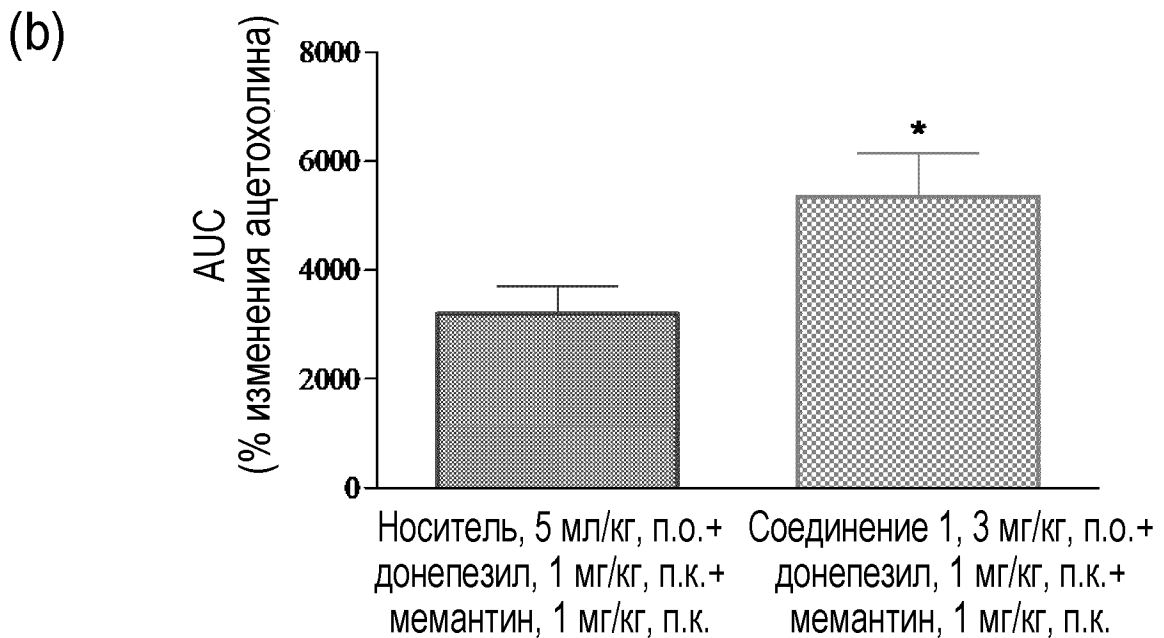
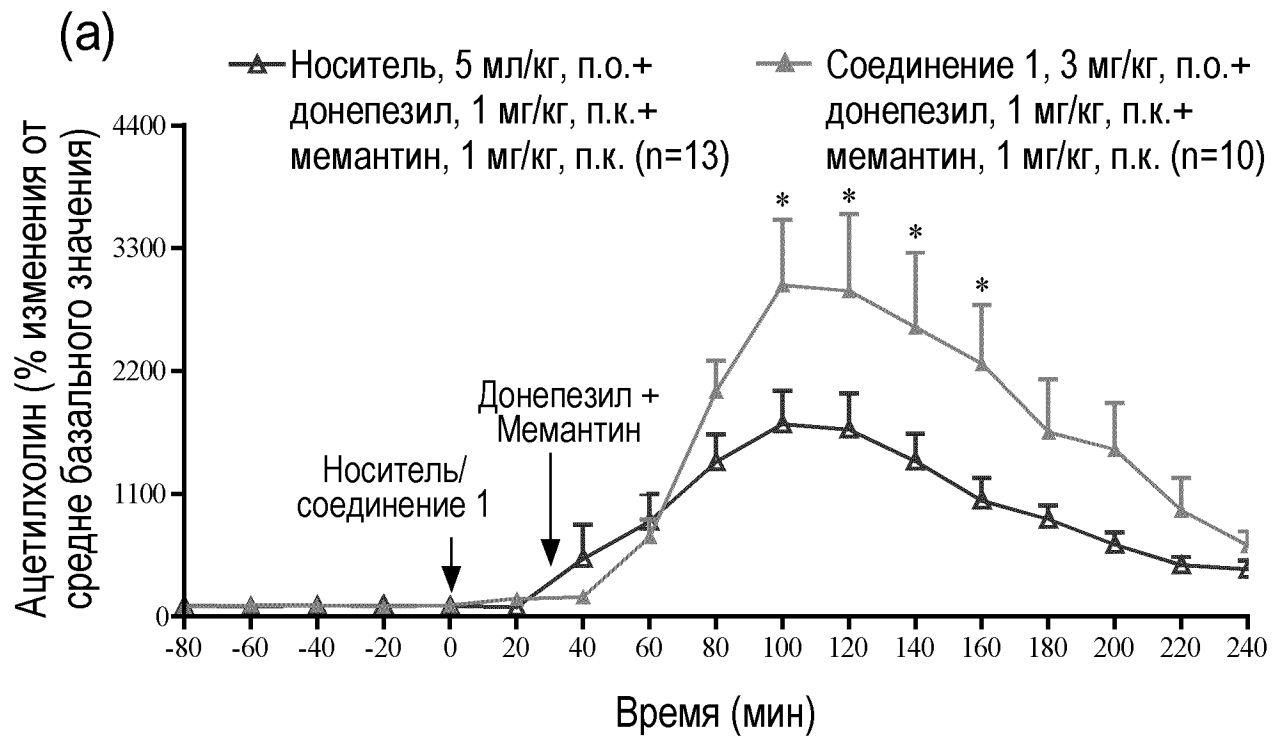


Данные показывают среднее \pm SEM времени исследования. * $P < 0,05$ vs носитель (парный тест Стьюдента «t») $n = 7-11$



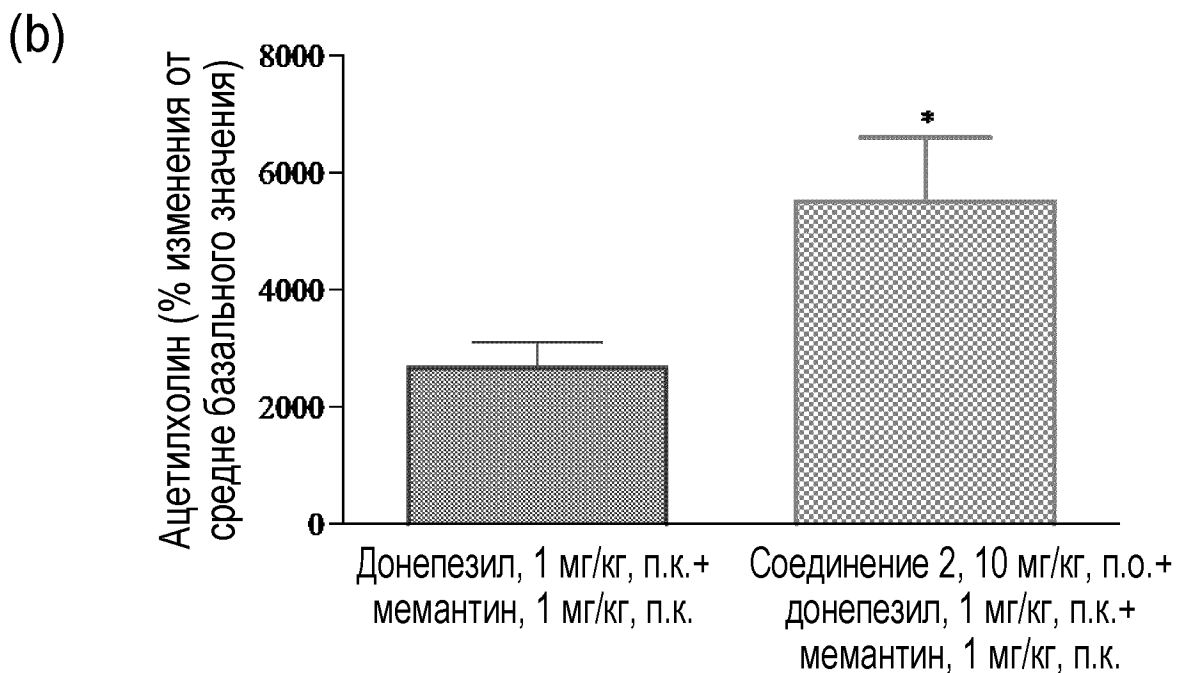
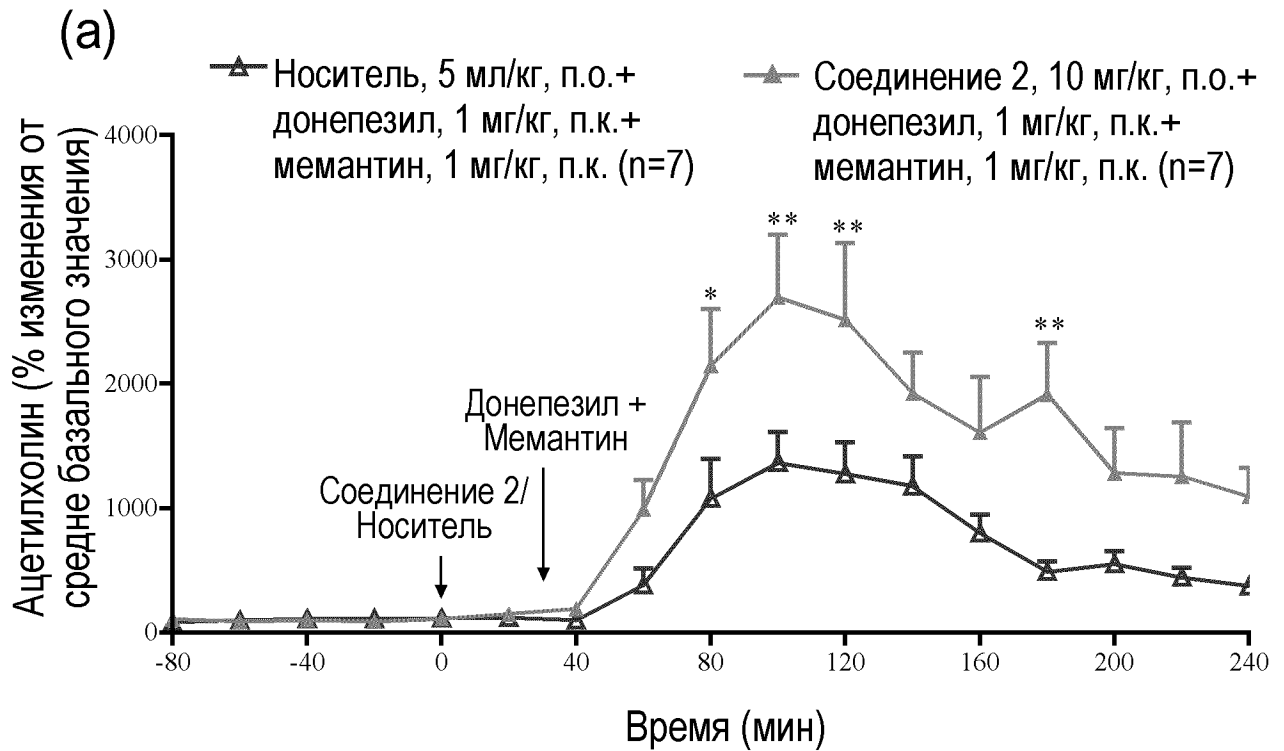
Данные показывают среднее \pm SEM дискриминационного индекса. * $p < 0,05$ vs носитель (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с последующим тестом Бонферрони) $n = 7-11$

ФИГ.2



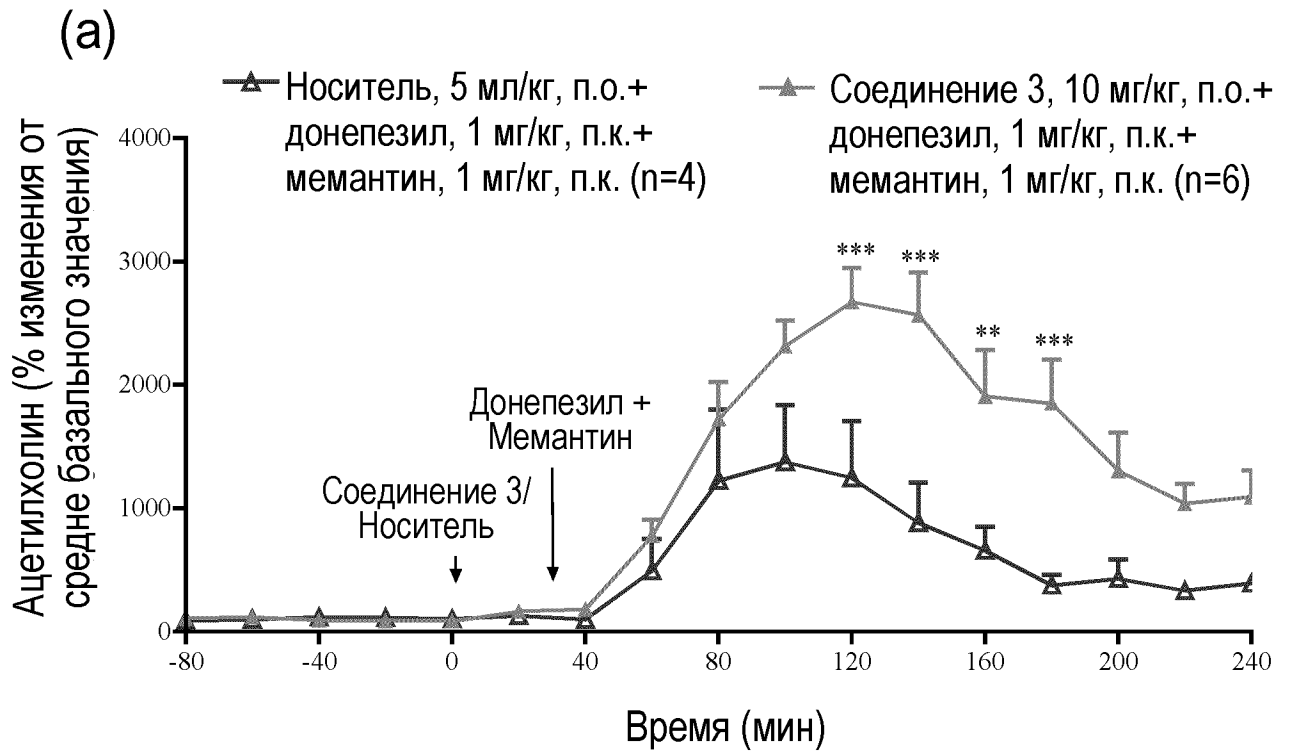
(a) Процент изменения от уровней средне базального значения как среднее \pm SEM. * $p < 0,05$ vs комбинация донепезил+мемантин (посттест Бонферрони).
 (b) Кумулятивные изменения в уровнях ацетилхолина, выраженные как средняя площадь под кривой (AUC) \pm S.E.M. * $p < 0,05$ vs комбинация донепезил+мемантин (непарный тест t)

ФИГ.3

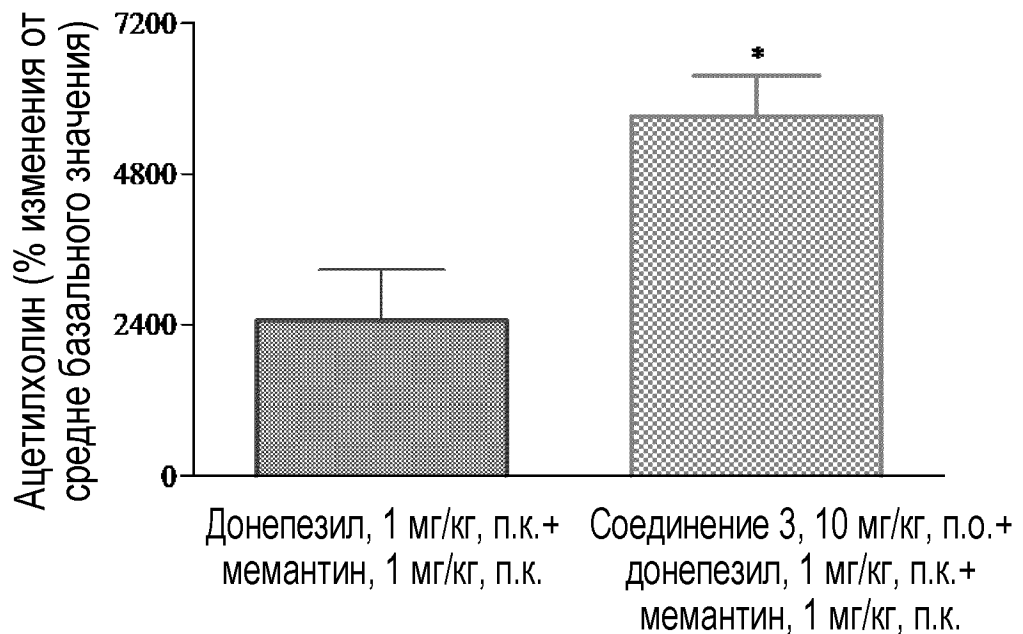


(a) Процент изменения от уровней средне базального значения как среднее \pm SEM. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ vs комбинация донепезил+мемантин (посттест Бонферрони). (b) Кумулятивные изменения в уровнях ацетилхолина, выраженные как средняя площадь под кривой (AUC) \pm S.E.M. * $p < 0,05$ vs комбинация донепезил+мемантин (непарный тест t)

ФИГ.4



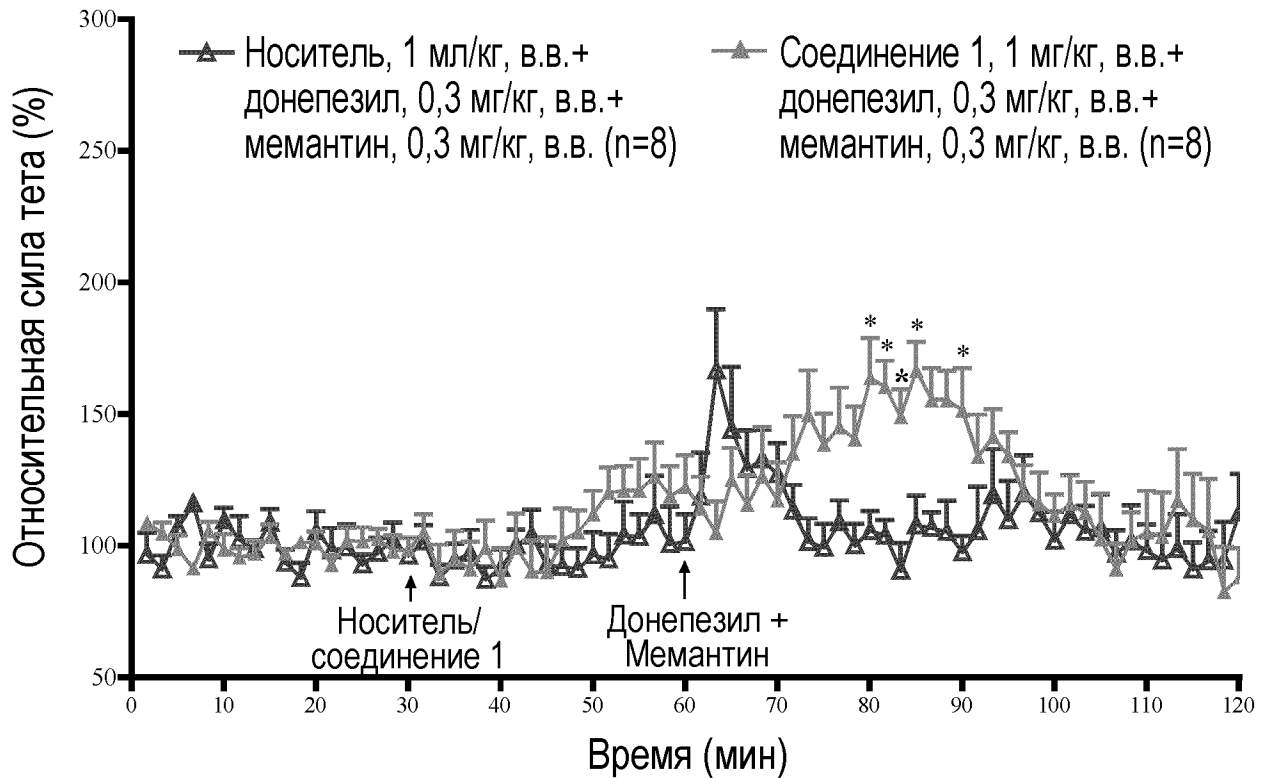
(b)



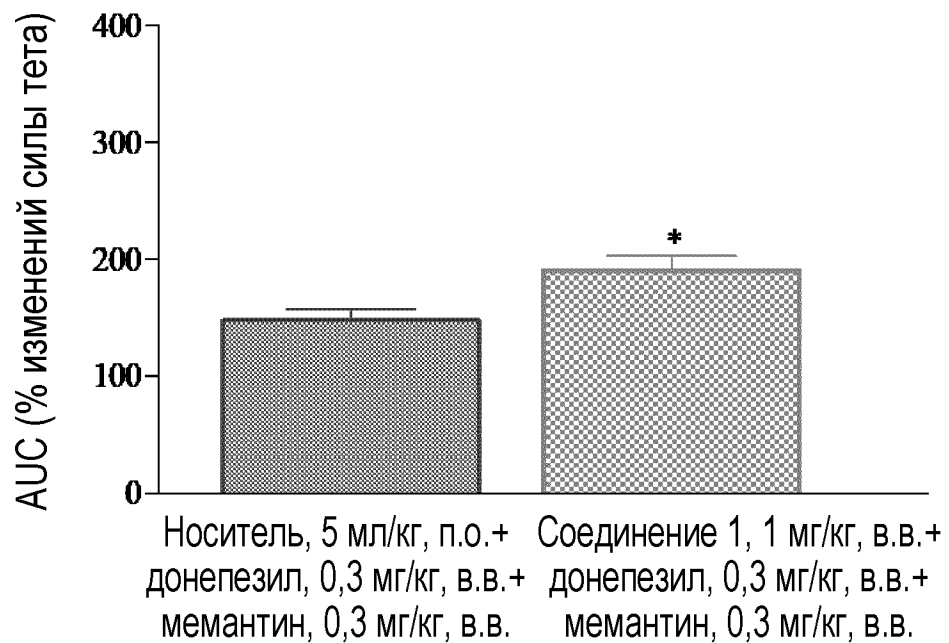
(a) Процент изменения от уровней средне базального значения как среднее \pm SEM. * $p < 0,01$ * $p < 0,001$ vs комбинация донепезил+мемантин (посттест Бонферрони). (b) Кумулятивные изменения в уровнях ацетилхолина, выраженные как средняя площадь под кривой (AUC) \pm S.E.M. * $p < 0,05$ (непарный тест t)

ФИГ.5

(a)



(b)



(a) Данные, выраженные как среднее \pm SEM. * $p < 0,05$ vs комбинация донепезил+мемантин (посттест Бонферрони). (b) значение площади под кривой \pm SEM. * $p < 0,05$ vs комбинация донепезил и мемантин (непарный тест t)